

Treponema denticola: patógeno en procesos periodontales y pulpaes

Treponema denticola: a pathogen in periodontal and pulp processes

Donald Ramos Perfecto¹,
Mario Julio Ávila Campos²,
Víctor Lévano Torres³

Resumen

En la etiología multifactorial de la enfermedad periodontal y procesos pulpaes, el factor bacteriano tiene gran relevancia. En estos procesos se identifica una flora polimicrobiana en la que destaca *Treponema denticola*, una espiroqueta con múltiples factores de virulencia, que la hacen una bacteria peligrosa, siendo identificada con cierta predominancia en lesiones como gingivitis ulcerosa necrotizante y abscesos apicales agudos. Su aislamiento por cultivo es factible en medios altamente enriquecidos, aunque procedimientos a base de biología molecular como el PCR (reacción en cadena de la polimerasa), pueden determinar su presencia y cantidad. Esta revisión trata de informarnos más sobre este patógeno.

Palabras claves: *Treponema denticola*, factores de virulencia, enfermedad periodontal, infección pulpar.

Abstract

The multifactorial etiology of periodontal disease and pulp processes, the bacterial factor has great relevance. In these processes is identified polymicrobial flora which highlights *Treponema denticola*, a spirochete with multiple virulence factors that make it a dangerous bacterium, being identified with a certain predominance in lesions as gingivitis necrotizing ulcer and acute apical abscesses. Its isolation culture is feasible by highly enriched media, although based procedures such as molecular biology PCR (polymerase chain reaction) can determine its presence and quantity. This review aims to tell us more about this pathogen.

Key words: *Treponema denticola*, virulence factors, periodontal disease, pulpal infection.

1 Docente de Microbiología y Periodoncia Facultad de Odontología UNMSM

2 Docente de Microbiología Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Sao Paulo

3 Docente de Periodoncia Facultad de Odontología UNMSM

Correspondencia:

Donald Ramos Perfecto
Faustino Sarmiento 251 Pte. Piedra,
Teléfono:
E-mail: dramos_37@hotmail.com

Fecha de recepción: 10-09-12

Fecha de aceptación: 13-11-12

Introducción

Tanto la enfermedad periodontal como la infección pulpar presentan un origen multifactorial, siendo el factor microbiano, el que destaca en la génesis de ambas patologías y de las bacterias que mas relevancia tienen, es el *Treponema denticola* (*T. denticola*) una de ellas.^{1,2,3} Esta es una espiroqueta que se identifica en diversos cuadros de gingivitis, destacando su presencia en la gingivitis ulcerosa necrotizante^{4,5} en infección del canal radicular³ y abscesos apicales agudas.⁶

Su presencia ha sido cuantificada, re-presentando casi el 50% de la población polimicrobiana, presente en placa subgingival en pacientes con periodontitis⁷ y menos de 1% en pacientes sanos, considerándola una bacteria comensal a nivel del surco gingival.⁸ Siendo esta una bacteria periodontopatógena, puede diseminarse de la bolsa periodontal, por vía hematogena a diferentes partes del cuerpo, identificándose en lesiones de arteriosclerosis, en arterias ocluidas, bacteriemias, hasta en lesiones dérmicas digitales.⁸

Taxonomía

Treponema denticola pertenece al phylum Spirochaetes, el cual incluye la familia Spirochaetaceae, la cual se divide en 3 géneros; Treponema, Borrelia y Leptospira.

Son muchas especies aisladas del genero treponema, pero las mas relevantes son aproximadamente 10, como: *T. denticola*, *T. putidovarum*, *T. socrankii*, *T. vincentii*, *T. lecithinolyticum*, *T. malto-philum*, *T. medium*, *T. Parveum*, *T. putidum* y *T. amylovarum*.^{8,9}

Características generales

T. denticola, es una pequeña a mediana espiroqueta de 6-16 um, con disposición flagelar 2-4-2, que esta presentando un movimiento espasmódico bastante rápido. Es un gram negativo, presentando variaciones a nivel de la membrana externa de su pared, no presentan lipopolisacáridos (LPS), por carecer de acido-desoxi-mano-octulosónico, heptosas y acido grasos

hidroxi-β. Presentando un contenido lipídico basado en glicerol, en reemplazo de las LPS presentan lipooligosacáridos (LOS), que tiene similar actividad funcional que las LPS.¹⁰ entre sus características bioquímicos, mas resaltante, es ser aminoácido fermentador, utilizar el piruvato, excelentes productores de hidrogeno sulfurado (H₂S), así como presencia de la enzima fosfatada.¹⁰

Factores de virulencia

Presenta una diversidad de factores de virulencia que la hacen agresiva para el huésped, mencionaremos los más resaltantes.

Lipooligosacáridos: Es un glicolípido, que se ubica en la membrana externa de la pared celular bacteriana, funcionalmente viene hacer el reemplazo de los LPS.¹

Estos inducen la osteoclastogénesis, por incrementar la expresión de RANKL y prostaglandina E₂, así como estimular la expresión de MMP-9¹¹, muy similar a lo que la proteína Td 92 hace,

es decir induce osteoclastogénesis vía prostaglandina E₂, por regulación del RANKL y la osteoprotegerina (OPG).¹²

Movilidad: Dada por la presencia de flagelos, ubicadas entre el espacio periplásmico de la cubierta externa y la membrana citoplásmica. Estos entrelazan el citoplasma cilíndrico y se superponen en el centro de la célula, esto le permite invadir células como tejidos y responden a cambios o señales en el ambiente que habita.¹³

Proteína de adhesión Msp: proteína de superficie, con capacidad de unirse a fibronectina, laminina, colágeno tipo I y IV, ácido hialurónico, participando en la coagregación con otros géneros bacterianos como *Porphyromonas gingivalis*. Produce un efecto de citotoxicidad, formando poros en las membranas de células epiteliales, así como actividad hemolítica, sobre glóbulos rojos.¹¹

Proteína de adhesión OppA: lipoproteína de 70 KDa, permite unión a fibronectina y plasminogeno de importancia en la colonización y posterior invasión celular.⁷

Dentilisina (prtP): Es una proteasa que se produce como parte de un complejo de 3 proteínas, el de 72 KDa (dentilisina prtP) y dos proteínas auxiliares PrCA1 (40 KDa) y PrCA2 (30 KDa). Produce un efecto citopático en células y tejidos, esto debido a su actividad proteolítica, induce contracción celular y aumenta la permeabilidad de las uniones intercelulares, siendo clave en la penetración y translocación a través de monocapas celulares. Así también se adhiere al fibrinógeno y por su actividad enzimática actúa sobre sustratos como transferrina, laminina, colágeno, inmunoglobulinas (IgG), complemento C₃, IL8, IL6.^{7,10,11,14}

Proteína HA/CSaSe: Es una enzima de superficie que hidroliza ácido hialurónico y sulfato de condroitina, produciendo aumento de la permeabilidad de los tejidos conectivos, disminuyendo la viscosidad de los fluidos corporales, facilitando la penetración a células y tejido y ya dentro de ellas su reconocimiento por células fagocíticas es diferente.¹¹

Proteasas tipo Proline Imino peptidasa: Degradan dipéptidos como Pro-Arg, Pro-Lys, Pro-gln, Pro-Asn, Pro-alanina, generando productos de fermentación, como Sulfuro de Hidrogeno (H₂S), compuesto citotóxico, que se encuentra a niveles elevados en las lesiones Periodontales, generando apoptosis de las células epiteliales, fibroblastos gingivales y

células del ligamento periodontal. Además puede hidrolizar enlaces disulfuros presentes en inmunoglobulinas, citocinas, quimiocinas, alterando la respuesta del anfitrión.^{10,11,13}

Actividad quimiotáctica: En función con sus flagelos, permiten detectar y responder a cambios en su entorno, especialmente con fines de adquirir sus nutrientes, para lo cual se vale de un sensor de quinasa y un regulador de respuesta. Participan proteínas como *Che A*, *Che W* y *Che Y*, que modulan la dirección rotacional motor flagela.^{11,13}

Vesículas de cubierta externa: De un tamaño de 50 a 100 nm, son considerados un factor de virulencia de largo alcance, ya que pueden penetrar en los tejidos más fácilmente que la propia bacteria, estos son liberados llevando dentro una variedad de enzimas proteolíticas, adhesinas y toxinas, pudiendo mediar agregación bacteriana, invasión, citotoxicidad, así como modular la respuesta inmune.¹³

Resistencia a péptido antimicrobianos naturales: *T. denticola* es resistente a β-defensivos 2 y 3 por un posible mecanismo que incluye la fuerza motriz de protones impulsados por flujo de salida así como una reducida afinidad debida a la ausencia de LPS.¹¹

Modulación de la respuesta inmune del huésped: *T. denticola* produce una proteína inmunosupresora (SIP), que reduce la proliferación de linfocitos humanos, mediante la interrupción de la fase G1 de los linfocitos T, este efecto es irreversible y activa una vía apoptótica en estas células. Así también presenta una resistencia a β-defensivas 1 y 2, proporcionando una protección inmunitaria innata, que ayudaría a la colonización y su establecimiento en el huésped. A esto se le puede sumar su capacidad de hidrolizar IgG por su proteasas.^{10,11}

También se tiene conocimiento que la proteína Fhb3 de *T. denticola* se une al factor H, proteína reguladora del complemento, por interacción electrostática, perturbando la regulación del complemento, favoreciendo su crecimiento en el surco gingival.^{15,16}

Fisiopatología

T. denticola es una bacteria comensal en la cavidad oral, pudiendo estar presente en estados de salud periodontal, pero en escasa cantidad, pudiéndose identificar en recién nacidos y niños con dentición mixta, en diferentes partes de la cavidad

oral como lengua, mejilla y surco gingival. Su capacidad de adherirse a la células y componentes extracelulares, por medio de adhesinas, como la proteína Msp, le dan el primer paso en la colonización y posible invasión. La presencia de movilidad por flagelos periplásmicos, le permitan invadir y llegar a zonas más profundas. Así con la participación de su enzima más característica la Dentilisina, la cual aumenta la permeabilidad permitiendo una mejor invasión, así como su actividad proteolítica generando daño a células y sustratos como colágeno, laminina, IgG. Sumando a ello el accionar de sus LOS, que inducen osteoclastogénesis, que contribuye a la pérdida ósea, su capacidad de resistencia a péptidos antimicrobianos naturales, y su capacidad de modular su sistema del huésped la hacen una bacteria sumamente agresiva.^{7,11,13}

Su interacción con *P. gingivalis* para consolidarse en una región profunda del surco gingival, la han considerado una bacteria colonizadora terciaria, formando con *Tannerella forsythia* y *Porphyromonas gingivalis*, el complejo rojo de Socransky, predominante en cuadros de Periodontitis crónica.¹³ La condición de ser un anaeróbico estricto le permite su crecimiento en conductos radiculares infectados, necróticos, generando a distancia abscesos apicales agudos.^{3,6}

Aislamiento bacteriano

T. denticola es un microorganismo que crece bien en medio con suero, extracto de levadura y peptona en condiciones anaeróbicas, a pH 6.5 a 8, con un rango de temperatura de 30 a 42 °C, aislándose frecuentemente de cavidad oral de humanos y chimpancés, siendo una espiroqueta principalmente aminoácido fermentador, no usando la vía glucolítica como fuente principal de energía.¹

De los medios más utilizados para su crecimiento tenemos el medio GM-1, que permite recuperar espiroquetas de forma general, no selectiva, incubándose en anaerobiosis (5% CO₂, 10% H₂, 85% N₂). Este medio GM-1 presenta modificaciones en el Agar GM-1 (0.7% de agar difco) que utiliza un agente inhibidos como la rifampicina.¹⁸

El medio NOS (New Oral Spirochete), presenta mejor recuperación de *Treponema denticola*, ya que utiliza 4 mg/ml de rifampicina, como agente inhibidor.

Una prueba enzimática llamada BANA, es muy eficaz para determinar la presencia del complejo rojo de Socransky,

entre ella al *T. denticola*, ya que este grupo es capaz de hidrolizar el sustrato de tripsina sintética N-Benzoyl-DL-arginina-2-Naftilamida, en la cual resultados positivos fuertes indican 10^6 a mas unidades formadoras de colonias (UFC) de este complejo.¹⁹

Técnicas de Biología molecular como PCR (reacción en cadena de la polimerasa), no permiten aislar al *T. denticola*, pero si determinan su presencia y cantidad, pruebas como PCR convencional, PCR Nested y PCR en tiempo real, son muy usados en su investigación.

T. denticola y su relación con la Periodontitis crónica e infección pulpar

La Periodontitis crónica como la infección pulpar, tiene por lo general un patrón infeccioso bacteriano en su génesis, si bien *T. denticola*, ha sido aislado con gran predominancia en gingivitis ulcerada necrotizante y en la periodontitis crónica; donde se le puede encontrar, casi representando el 50% de la biomasa bacteriana, presente en dicha lesión.⁷ Su capacidad de degradar tejidos blandos y duro, ya sea por su dentilisina y oligosacáridos, así como evadir las defensas del huésped, la hacen una bacteria sumamente virulenta. Su presencia unida a otras bacterias del complejo rojo, de forma crónica van a dañar progresivamente, cemento radicular, hueso alveolar, ligamento periodontal, generando pérdida de inserción clínica, movilidad y una pérdida irreversible del diente, si no es controlado (7).

La infección pulpar, por lo general proviene de un proceso carioso profundo, en el cual microorganismos del entorno, llegan a la zona, con la saliva y los alimentos. Es así como *T. denticola* llega y se acondiciona en lugares profundos como son los conductos radiculares, donde las condiciones de oxido-reducción son negativas, proliferan, activando toda su bacteria de enzimas y toxinas, generando conductos radiculares necróticos y abscesos apicales agudos, donde por lo general son predominantes.^{3,6,8}

Tratamiento

El tratamiento para *T. denticola* como otras bacterias presentes en el Biofilm subgingival, es la remoción, por procedimientos mecánicos, realizados en la fase I de la terapia periodontal. Así como un control eficaz de la placa dental tanto supra como subgingival

y como complemento a esta terapia se puede usar algunos antimicrobianos, pero solo en casos de gingivitis ulcerada necrotizante (GUN), periodontitis ulcerada necrotizante, periodontitis crónica severa, abscesos apicales agudos, procesos donde este microorganismo se presenta con gran relevancia. Así podemos usar una solución de clorhexidina al 0.12% por 10 días o en gel al 0.2%, 2 veces al día.²⁰ Otra opción es enjuagarse cada 2 horas con una solución que contenga por partes iguales peróxido de hidrógeno al 3% y agua tibia.⁵ Antibióticos de uso sistémico se pueden dar como; metronidazol 500mg cada 8 horas por 7 a 10 días²⁰, metronidazol 500mg mas amoxicilina 500 mg. Cada 8 horas por 8 a 10 días^{5,20}, espiramicina 650 mg cada 12 horas x 7 días²¹, metronidazol 250 mg mas espiramicina 500 mg cada 8 horas²⁰ o azitromicina 500 mg c/ 24 horas x 3 días consecutivos.²²

El control clínico como microbiológico de los procesos debe realizarse periódicamente, para identificar el incremento de este patógeno, si esto sucediera se estaría determinando un riesgo para la progresión de la enfermedad. Por tanto *T. denticola*, podría ser utilizado como un marcador biológico de la progresión de la enfermedad periodontal.²³

Discusión

Treponema denticola, es uno de los patógenos relevantes en procesos periodontales y pulpares, pertenece al grupo del complejo rojo, clasificado por Socransky, presentando una alta actividad en medios anaerobios, como podrían ser bolsas periodontales y conductos radiculares, mencionados por Fenno¹¹ y Montagner³ respectivamente. Su capacidad de degradar proteínas y modular la respuesta del huésped la hacen una bacteria evolucionada. Autores como Cortelli²⁴ han podido determinar que esta bacteria no necesita del diente para su presencia, pudiendo identificarla en recién nacidos y niños con dentición mixta, a nivel de lengua, mejilla y surco gingival; así también Topcuoglu²⁵, determina que su translocación de zonas de la orofaringe, al oído podrían originar cuadros de infecciosos como otitis media con "derrame". Así también su presencia se intensificaría en pacientes con ciertos cuadros sistémicos, como la Diabetes tipo II, comprobado por Quinteros,²⁶ el cual determino que diabéticos tipo II con mal control glucémico, presentaban mayor presencia

de periodontopatógenos como el *T. denticola*

T. denticola es una bacteria cultivable, en diferentes medio altamente enriquecidos y algunos con agentes inhibidores como la rifampicina, esto mencionado por Fenno¹¹ y Chan¹, aunque mas del 80% de las especies de *Treponema* nunca han sido cultivadas. Por lo cual, *T. denticola* ha sido estudiada con mucho detalle, teniendo una completa secuenciación de su genoma, específicamente de la cepa ATCC 35405, de la cual se ha podido obtener información de sus diversas funciones desde el punto de vista molecular, esto mencionado por Dashper¹³ y Seshadri²⁷, autores como Dabu² y Ferreira⁶ basan sus estudios no aislando la bacteria sino determinando su presencia por pruebas de biología molecular como PCR convencional, PCR Nested o PCR en tiempo real, lo cual hace a esta prueba una de las mas eficientes en la identificación de *T. denticola*.

Su eliminación y control de procesos periodontales y endodónticos, se realiza por procedimientos de fase I Periodontal, así como, por tratamiento de conducto pudiendo sumarse a estos, en algunos casos, antibioticoterapia, como lo propuesto por Rodríguez²⁰, en caso de GUN, dándole al paciente metronidazol mas amoxicilina por 8 días o en el caso de periodontitis severa Chiappe²¹ propone dar espiramicina por 7 días, Hirsch²² en su revisión del uso de azitromicina en el tratamiento periodontal, menciona el uso de este por vía oral en dosis de 500 mg x 3 días consecutivos.

A esto el control es vital para la permanencia de la recuperación, Byrne²³ indica controles microbiológicos de *T. denticola* en procesos periodontales, para identificar riesgo de una posible regresión de la enfermedad.

Conclusiones

Treponema denticola es un patógeno relevante en procesos periodontales y pulpares, su agresividad se debe a una diversidad de factores de virulencia, destacando su dentilisina, movilidad y su capacidad de modular la respuesta defensiva del huésped.

T. denticola es una bacteria cultivable y de su control como erradicación va a depender de un tratamiento optimo, el cual puede ayudarse con el uso de antimicrobianos.

Referencias bibliográficas

1. Chan E, Siboo R, Keng T, Psarra N, Hurley R, Cheng S, Ivgovaz I. *Treponema denticola* (ex brumpt 1925) sp. Nov; nom.rev, and identification of new spirochete isolates from periodontal pockets. Int. J. Syst. Bacteriol. ;43(2):196-203.
2. Dabu B, Mironivc M, Jordan D, Szmal C. Identification of *Treponema denticola* in subgingival samples by PCR technology and its correlation with clinical diagnosis. Roum. Arch Microbiolimmunol. 2011;70(4):145-148.
3. Montagner F, Jacinto R, Signoret-ti F, Gomes B. Treponema species detected in infect root canals and acute apical abscess exudates. JOE 2010; 36(11):1796-1799.
4. Ramos M, Soares FS, Silva BC, Souto R, Colombo A, Werneck NC, De Souza GL. Necrotizing periodontal diseases in HIV infected brazilian patients: A clinical and microbiologic descriptive study. Quintessence Int. 2012; 43(1):71-82.
5. Salinas MY, Millan IR. Enfermedad periodontal necrosante – conducta odontológica. Acta odontológica venezolana. 2009;47(4):234-248.
6. Ferreira DC, Rocas IN, Paiva SS, Carmo FL, Cavalcante FS, Rosado AS, Santos KR, Siqueira JF. Viral – Bacterial associations in acute apical abscesses. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod. 2011;11(2):264-271.
7. Visser M, Ellen R. New insights into the emerging role of oral spirochaetes in periodontal disease. Clin. Microbiol Infect. 2011;17(4):502-512.
8. Ishihara K. Virulence factors of *Treponema denticola* . Periodontol 2000, 2010;54:117-135.
9. Frederick J, Saskar J, Mc Dowell J, Marconi R. Molecular signaling mechanisms of the periopathogen *Treponema denticola*. J. Dent Res 2011 ; 9(10):115-1163.
10. Holts S, Ebersole J. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the red complex a prototype polibacterial pathogenic consortium in periodontitis. Periodontol 2000. 2005;38(1):72-112.
11. Fenno J, *Treponema denticola* interactions with host proteins. J. Oral Microbiol.2012;4:9929-9942.
12. Kim M, Jun H, Choi B, Cha J, Yoo Y. Td 92 an outer membrane protein of *Treponema denticola* induces osteoclastogenesis via prostaglandin E₂ mediated RankL/Osteoprotegerin regulation. J. Periodont. Res. 2010;45:772-779.
13. Dashper S, Seers C, Tan K, Reynolds E. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. J. Dent. Res. 2011;90(6):691-703.
14. Godovikona V, Goetting-Minesky M, Fenno J. Composition and localization of *Treponema denticola* outer membrane complexes. Infect. Immun. 2011;79(12):4868-4875.
15. Miller D, Bell J, Mc Dowell J, Conrad D, Burgner J, Heroux A, Marconi R. Structure of factor H-binding protein B (FhbB) of the periopathogen, *Treponema denticola* . The journal of Biological Chemistry 2012;287(16):12715-12722.
16. Mc Dowell J, Frederick J, Miller D, Goetting MM, Goodman H, Fenno J, Marconi R. Identification of the primary mechanism of complement evasion by the periodontal pathogen, *Treponema denticola*. Mol. Oral Microbiol. 2011;26(2):140-149.
17. Mia D, Fenno J, Timm J, Joo N, Kapila Y. The *Treponema denticola* Chymotrypsin-like protease dentilisin induces matriz metalloproteinase - 2-depent fibronectin fragmentation in periodontal ligament cells. Infect. Immun. 2011;79(2):806-811.
18. Leschine S, Canale-Parola E. Rifampin as a selective agent for isolation of oral spirochetes. Journal of clinical Microbiology 1980;12(6):792-795.
19. De Andrade J, Feres M, De Figueiredo L, Salvador S, Cavalcá SH. The ability of the BANA test to detect different levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. Braz. Oral Res. 2010;24(2):224-230.
20. Rodriguez AE, Rodrigues MM. Tratamiento antibiótico de la infección odontogenica. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud. 2009;33(3): 67-79.
21. Chiappe V, Gomez M, Fernandez L, Romanelli H. The effect of spiramycin on *Porphyromonas gingivalis* and other classic periopathogens. Acta odontol Latinoam. 2011;24(1):115-121.
22. Hirsch R, Deng H, Laohachai N. Azithromycin in Periodontal treatment: more than an antibiotic. J. Periodont Res. 2012;47:137-148.
23. Byrne S, Dashper S, Darby I, Adams G, Horffman B, Reynolds E. Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. Oral Microbiol Immunol. 2009;24:469-477.
24. Cortelli J, Borges FC, Oliveira CF, Cavalcá CS, Kajiji M, Howell S, Kawai T. Detection of periodontal pathogens in newborns and children with mixed dentition. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012; 31(6):1041-1050.
25. Topcuoglu N, Keskin F, Ciftci S, Paltura C, Kulekci M, Ustek D, Kulekci G. Relationshep between oral anaerobic bacteria and otitis media with effusion. Int. J. Med. Sci. 2012;9(3):256-261.
26. Quintero A, Prada P, Inostroza C, Chaparro A, Sanz A, Ramirez V, Morales H. Presencia de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *aggregatibacter actinomycetemcomitans* en el biofilm subgingival de pacientes diabéticos tipo 2: Estudio transversal. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. 2011;4(2):54-58.
27. Seshadri R, Meyers G, Tettelin H, Eisen J, Heidelberg J, Dodson R, et al. Comparison of the genome of the oral pathogen *Treponema denticola* with other spirochete genomes. PNAS. 2004;101(15):5646-5651.